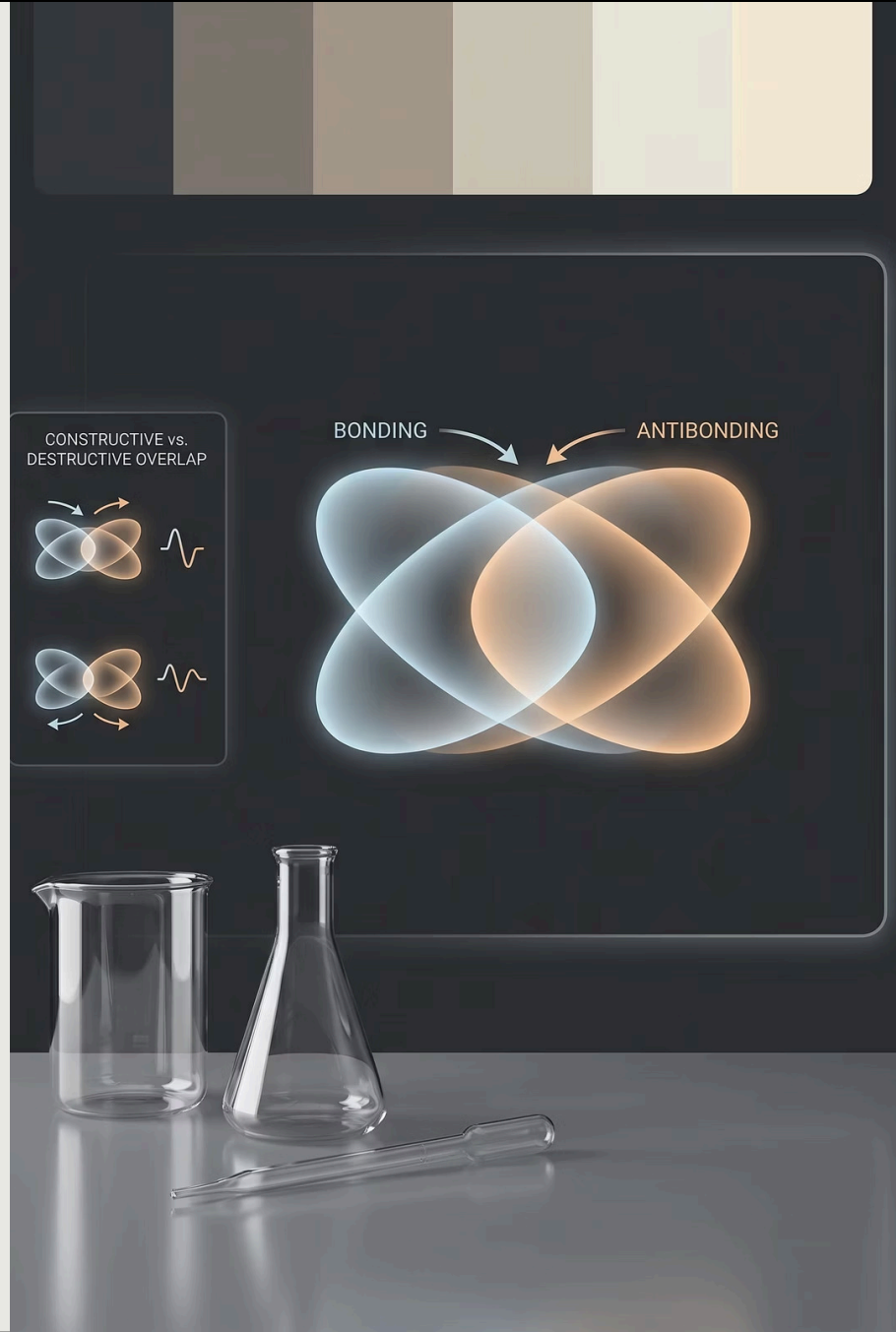
YER DEĞİŞTİRME VE ELİMİNASYON REKABETİ

MOLEKÜLER İTAATİN HASSAS DENGESİ

Ders Sunumu — *Teradigma*



BİR YOL AYRIMINDA DURAN MOLEKÜL

Bir alkil halojenür, elektronca zengin bir türle karşılaştığında iki farklı yola sevk edilebilir:

SÜBSTİTÜSYON (SN)

Karbon iskeleti korunur, bir grup yerine yenisi monte edilir

ELİMİNASYON (E)

Molekülden iki parça koparılır, yeni bir çift bağ kurulur

Bu iki yolun hangisinin açık olduğu; sıcaklık, çözücü ve reaktiflerin elektronik yapısıyla belirlenir — rastgele değil, fiziksel kanunlara tam bir itaatle.

GEÇİŞ HALİ: HER TEPKİMENİN ZORUNLU KAPISI

Tepkimeler, enerji bariyerini aşmadan gerçekleşemez.

GEÇİŞ HALİ (TRANSİTİON STATE)

Bu bariyerin zirvesine **Geçiş Hali** adı verilir

KISMİ BAĞLAR

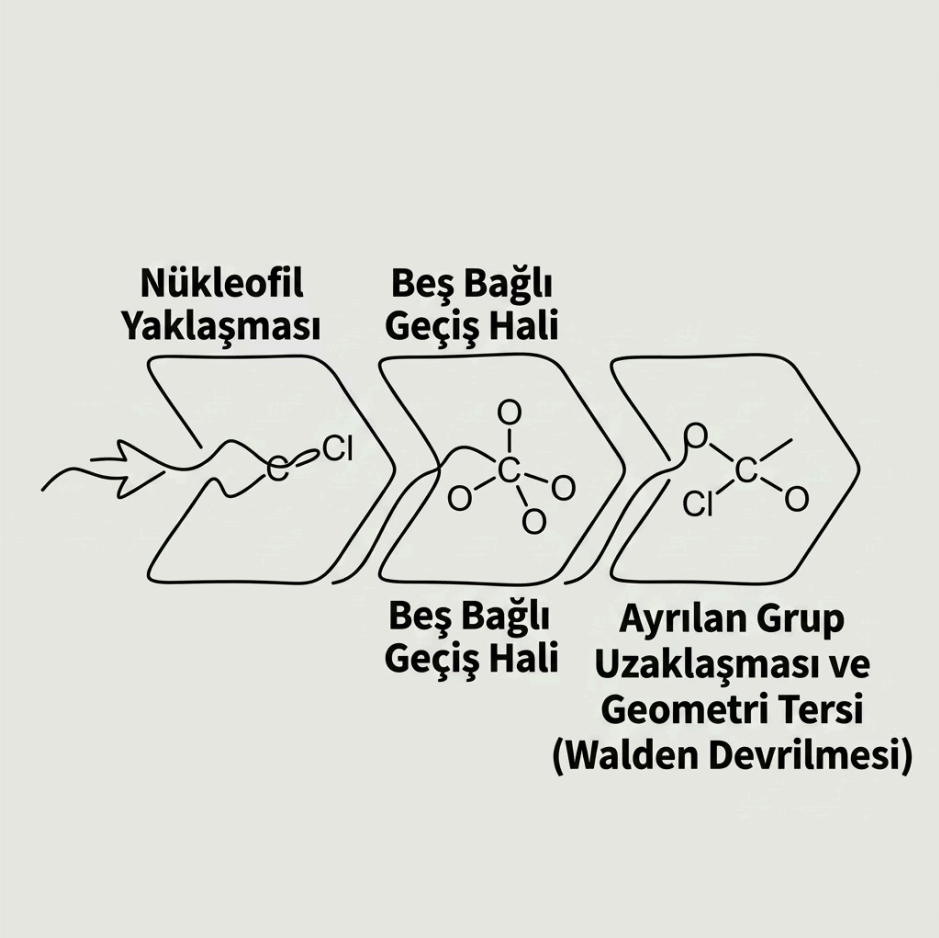
Geçiş halinde bağlar kısmen kopmuş, kısmen oluşmuş haldedir

GEOMETRİK ZORUNLULUK

Moleküller bu kapıdan belirli bir geometriyle geçmek zorundadır

> Hangi kapının daha kolay açılacağını belirleyen fiziksel kanunlar, bu rekabeti baştan sona yönetir.

SN2: ARKA YÜZ SALDIRISI VE WALDEN DEVRİLMESİ



MEKANİZMANIN ÖZÜ

Nükleofil, ayrılan grubun tam karşı yönünden yaklaşmak zorundadır.

- Bu yegâne yaklaşım açısı, moleküler orbitallerin (HOMO-LUMO) en verimli örtüşme noktasıdır
- Geçiş halinde karbon geçici olarak beş bağa sahip, yüksek enerjili bir yapıya bürünür
- Bağlanma tamamlanırken molekülün geometrisi tamamen tersine döner: **Walden Devrilmesi**

⚠ Karbon atomunun çevresi kalabalık gruplarla doluysa bu geometrik yaklaşım fiziksel olarak engellenir — tepkime gerçekleşmez.

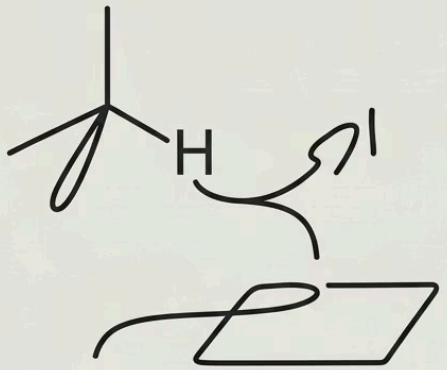
SN1: ÖNCE AYRILMA, SONRA BAĞLANMA

BU YOLDA SÜREÇ, NÜKLEOFİL GELMEDEN BAŞLAR.

- Ayrılan grup önce kopar; geride düzlemsel, pozitif yüklü bir **karbokasyon** ara ürünü kalır
- Karbokasyon her iki yüzünden de nükleofil tarafından yaklaşılabilir
- Karbokasyonun oluşabilmesi için çevresindeki alkil gruplarının elektron vererek yükü paylaşması gerekir

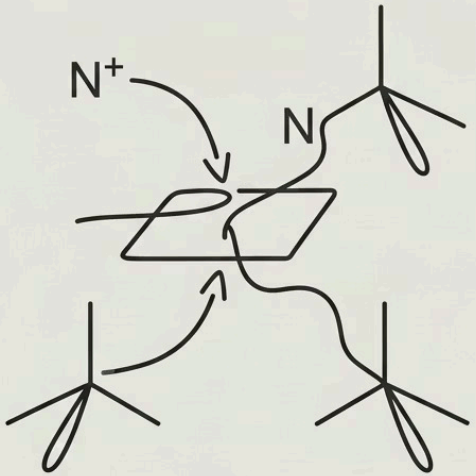
Enerji maliyeti yüksektir; bu maliyet ancak çevrenin bu yükü karşılayabileceği koşullarda ödenebilir.

Birinci Aşama



Ayrılan grup kopar, yavaş hız belirleyici adım.

İkinci Aşama



Nükleofil her iki yüzden yaklaşır, rasemik karışım oluşur (hızlı).

E2: ANTİ-PERİPLANAR HİZALANMA ZORUNLULUĞU

Eliminasyon tek basamakta, ancak son derece katı bir geometrik disiplinle gerçekleşir.

1

ANTİ-PERİPLANAR HİZALANMA

Bazın koparacağı hidrojen ile ayrılan grup, bağ ekseni boyunca **birbirine zıt ve paralel** konumda hizalanmalıdır

2

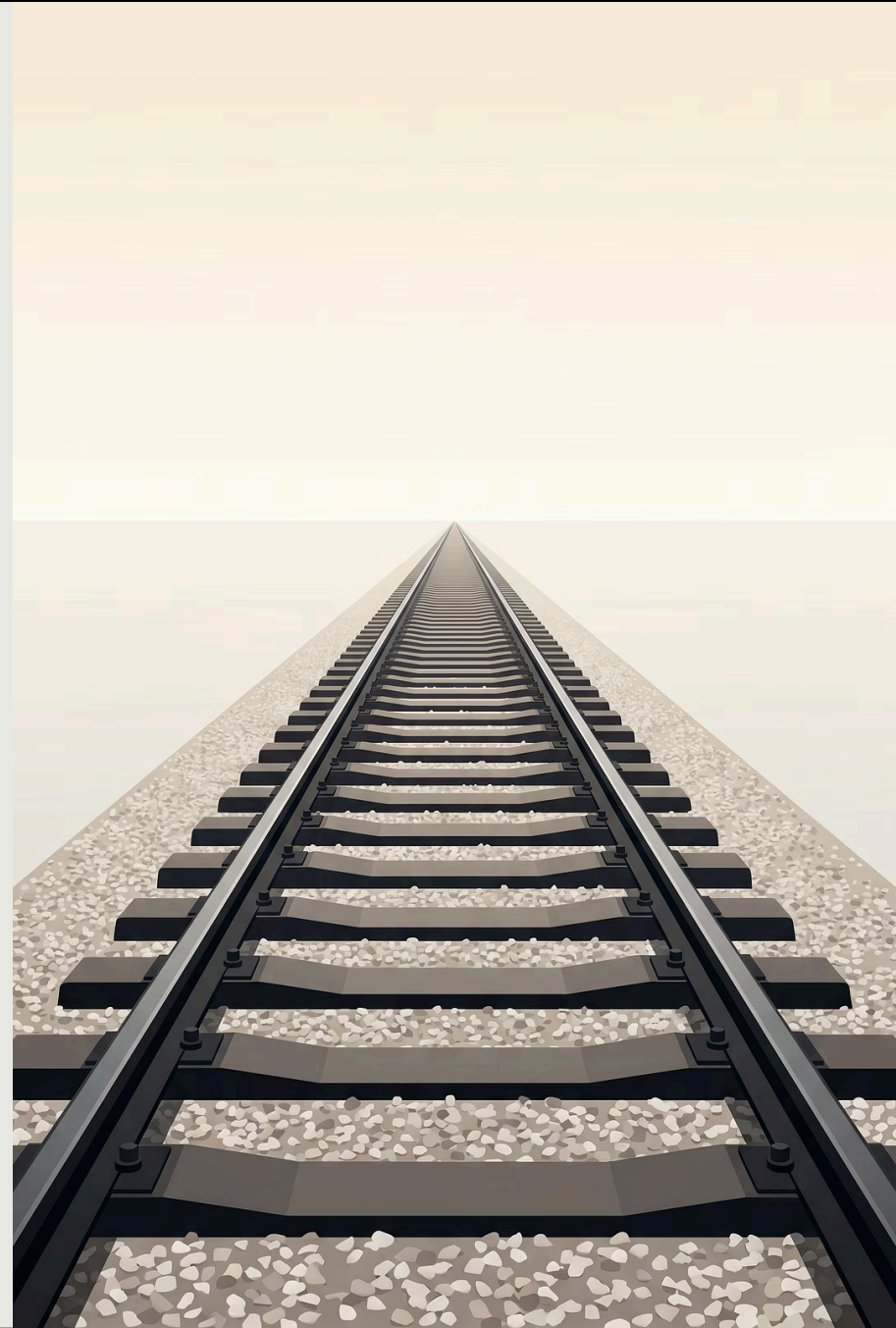
EŞ ZAMANLI SÜREÇ

Baz protonu çeker → elektronlar içe akar → çift bağ oluşur → ayrılan grup itilir

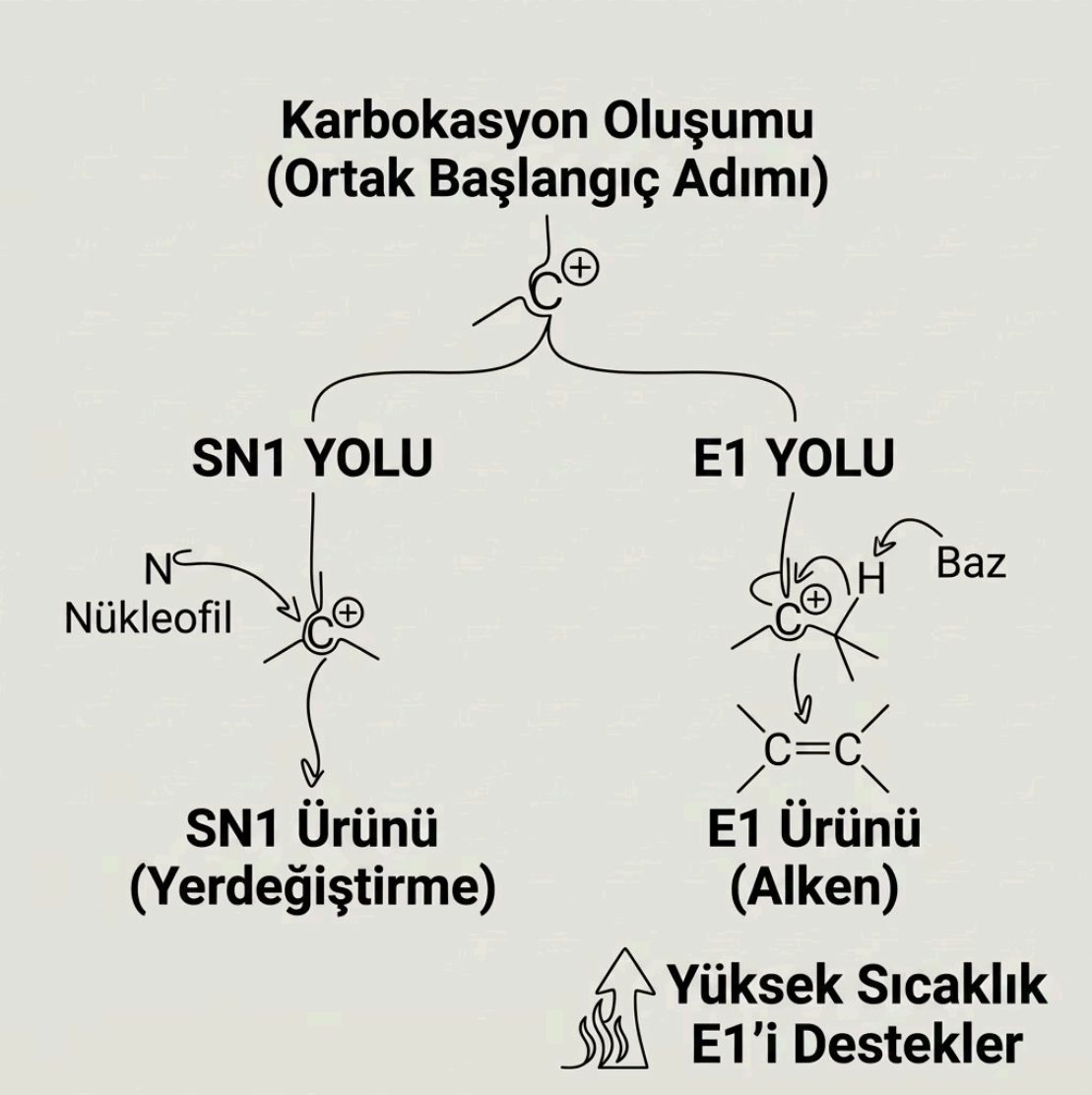
3

BASKIN KOŞULLAR

Güçlü bazların varlığında ve sterik engelin SN2'yi kapattığı durumlarda bu yol baskın hale gelir



E1: KARBOKASYON ÜZERİNDE İKİNCİ BİR REKABET



E1, SN1 İLE AYNI BAŞLANGIÇ ADIMINI PAYLAŞIR: KARBOKASYON OLUŞUMU.

Karbokasyon oluştuktan sonra ortamdaki tür iki farklı rol üstlenebilir:

Yüksek sıcaklık E1'i destekler; parçalanma düzensizliği (entropiyi) artırır.

NÜKLEOFİL ROLÜ → SN1

Karbona bağlanır

BAZ ROLÜ → E1

Komşu karbondan proton koparır

AKTİVASYON GERİNİM MODELİ (ASM): REKABETİ SAYISAL TEMELE OTURTMAK

ASM, BİR TEPKİMENİN AKTİVASYON BARİYERİNİ İKİ BİLEŞENE AYIRIR:

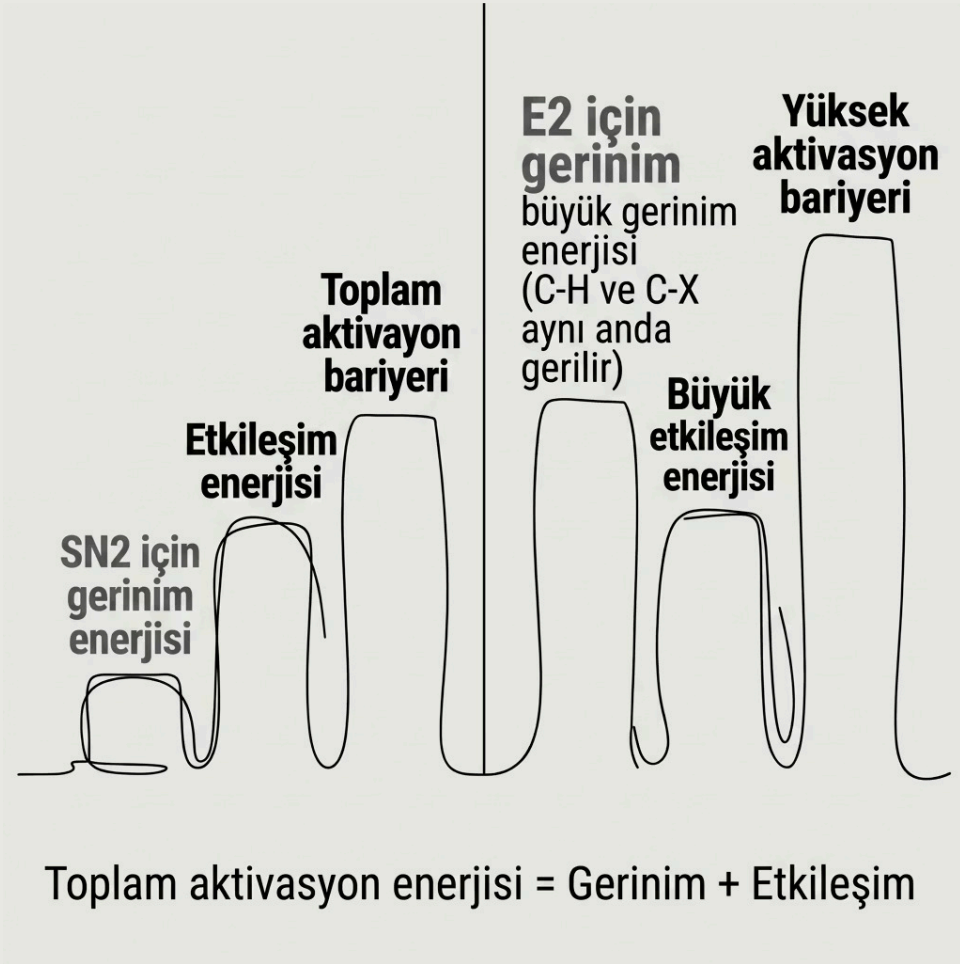
GERİNİM ENERJİSİ (ΔE_STRAİN)

Reaktanların geçiş haline ulaşmak için harcadıkları deformasyon enerjisi

ETKİLEŞİM ENERJİSİ (ΔE_İNT)

Orbitallerin örtüşmesi ve elektrostatik çekimden doğan enerji kazancı

⚠ E2'de hem C-H hem C-X bağları aynı anda gerilmek zorundadır — bu, SN2'ye kıyasla çok daha yüksek bir deformasyon maliyeti doğurur.



GÜÇLÜ BAZ DENKLEMİ NASIL DEĞİŞTİRİR?

Florür (F^-) gibi güçlü bir baz devreye girdiğinde tablo değişir.

F^- — GÜÇLÜ BAZ

Protona ilgisi son derece yüksektir → etkileşim enerjisi (ΔE_{int}) çok büyük olur

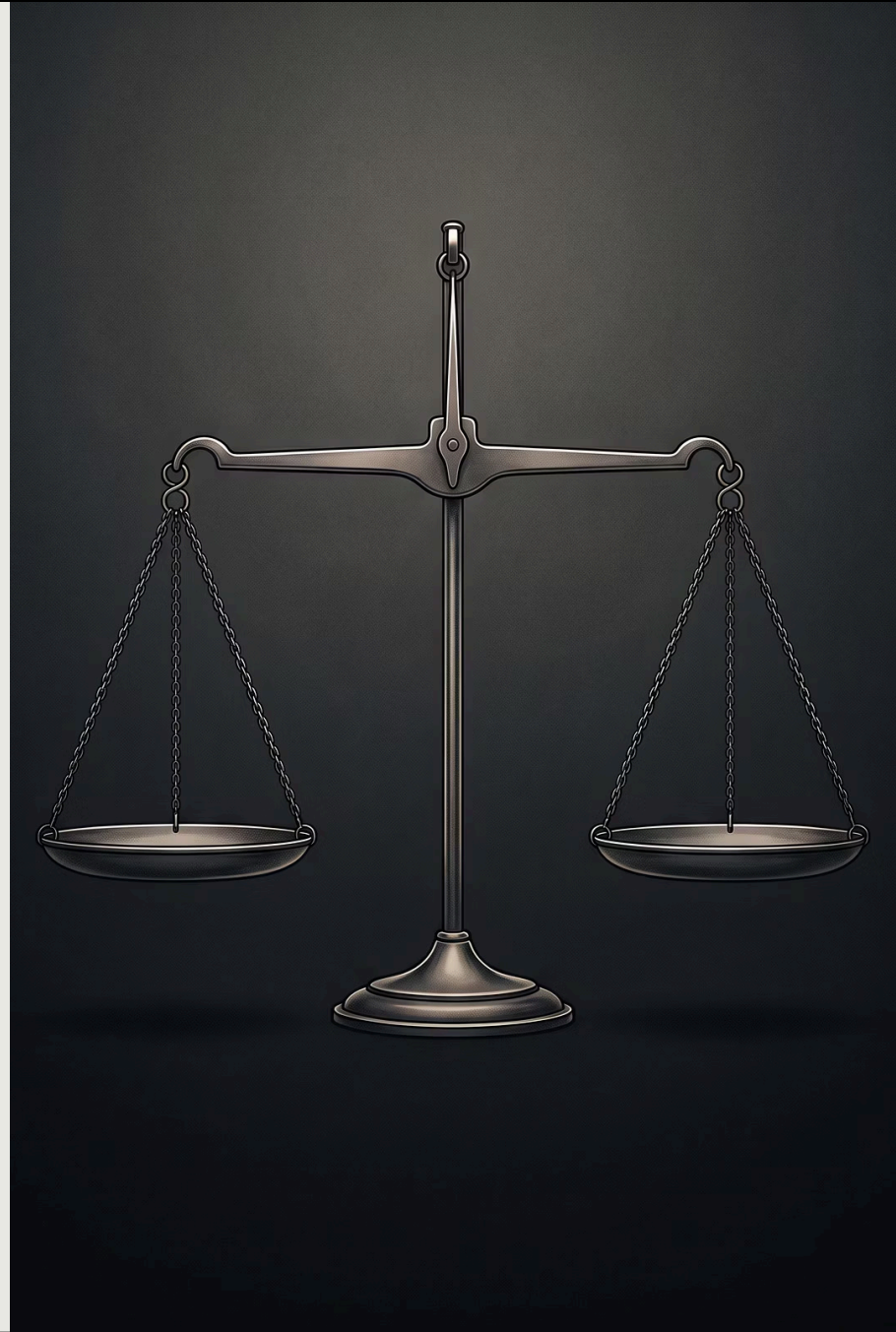
Bu yüksek etkileşim, E2'nin yüksek deformasyon maliyetini fazlasıyla telafi eder

Sonuç: Eliminasyon yolu enerji açısından avantajlı

PH_2^- — ZAYIF BAZ

Bu maliyeti karşılayamaz; daha az deformasyon gerektiren SN2 yoluna sevk edilir

Sonuç: Yer değiştirme yolu tercih edilir



MİKROSOLVASYON: TEK BİR SU MOLEKÜLÜNÜN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ETKİSİ

GAZ FAZINDA E2'Yİ TERCİH EDEN ÇIPLAK F⁻ İYONU, ORTAMA TEK BİR SU MOLEKÜLÜ GİRDİĞİNDE FARKLI BİR YOLA SEVK EDİLİR.

- Su molekülü, F⁻'ye hidrojen bağıyla tutunarak iyonun **bazik karakterini perdeler**
- Protona erişim zorlaşır; nükleofilik karakter öne çıkar
- Sonuç: sistem, eliminasyondan yer değiştirmeye (SN2) yönlenir

Benzer şekilde, solvatize edilmiş hidroperoksit anyonu (HOO^-) "alfa-etkisi" sayesinde sübstitüsyon reaktivitesi artarken eliminasyon baskılanır.

ÇÖZÜCÜNÜN ETKİSİ: ÖZET TABLOSU

	Gaz Fazı (Çıplak İyon)	Solvatize Ortam (Sulu)
Baskın Yol	E2 (Eliminasyon)	SN2 (Yer Değiştirme)
Sebep	Yüksek bazlık, protona güçlü ilgi	Bazlığın H-bağıyla perdelenmesi
Sonuç	Alken oluşumu	Yeni fonksiyonel grup takılması

SICAKLIK VE ENTROPİ: DÜZENSİZLİĞE AÇILAN KAPI

Eliminasyon, tek molekülden iki-üç parça üretir; parçacık sayısı artar, entropi (ΔS) yükselir.

GİBBS SERBEST ENERJİ DENKLEMİ

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

- Sıcaklık (T) yükseldikçe −TΔS terimi büyür → eliminasyon termodinamik olarak desteklenir
- Karmaşık yapıların korunması ve inşası (SN), daha ılıman ve kontrollü koşulları gerektirir

> Madde yüksek enerjili ortamlarda parçalanmaya meyillidir; inşa ise düzen ve kontrol ister.

YÜKSEK T → ELİMİNASYON

Entropi artışı sistemi parçalanmaya iter

DÜŞÜK T → SÜBSTİTÜSYON

Kontrollü koşullar inşayı destekler

SOTORASİB: KANSER İLACINDA BETA-HİDRÜR ELİMİNASYONUYLA MÜCADELE

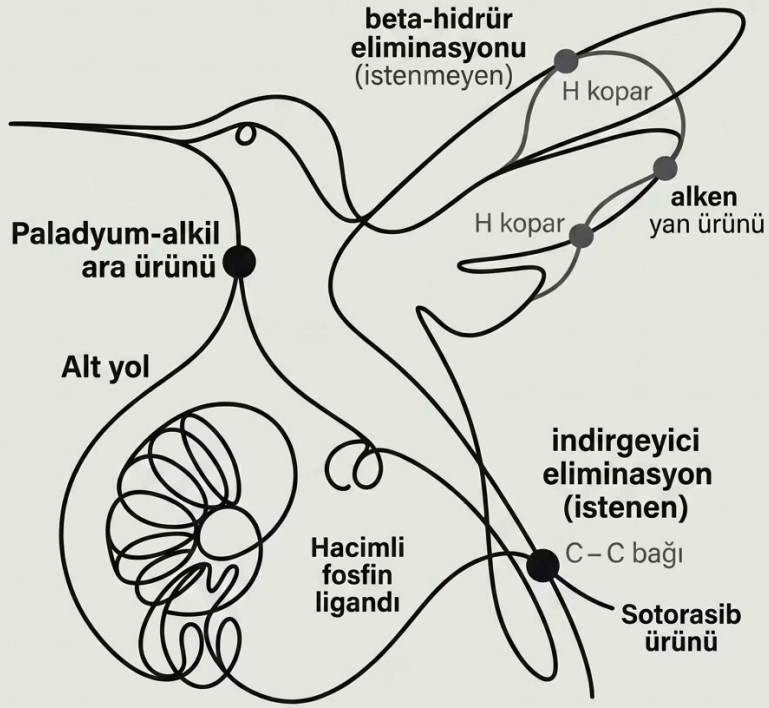
KRAS G12C MUTASYONUNA KARŞI GELİŞTİRİLEN SOTORASİB'İN SENTEZİNDE SUZUKİ-MİYAURA REAKSİYONU KULLANILIR.

Paladyuma bağlı alkil ara ürünü, doğal eğilimi gereği **beta-hidrür eliminasyonuna** son derece müsaittir. Bu gerçekleşirse istenen bağ kurulamaz, yerine işe yaramaz yan ürünler oluşur.

AMGEN'İN ÇÖZÜMÜ

- Çok hacimli ve elektronca zengin fosfin ligandları tasarlandı → eliminasyon için gerekli geometrik hizalanma fiziksel olarak imkânsız hale getirildi
- Çözücü ve inorganik baz optimize edilerek paladyum, **indirgeyici eliminasyon** (C-C bağ oluşumu) yoluna yönlendirildi

Sonuç: %99,95 saflıkta, atropizomerik yapısı korunmuş ilaç elde edildi



MAVACAMTEN: SAFSIZLIK YÖNETİMİ İLE KİNETİK KONTROL

HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN MAVACAMTEN'İN ALKİLASYON BASAMAĞINDA İSTENMEYEN ELİMİNASYON ÜRÜNLERİ OLUŞABİLİR.

> ⚠ Bu yan ürünler Mavacamten'e yapısal olarak çok benzediğinden ayrıştırılması son derece güçtür.

Süreç kimyagerleri reaksiyonun termodinamiğiyle müdahale etti:

- Sıcaklık düşürüldü → eliminasyonun yüksek aktivasyon bariyeri aşılamaz hale geldi
- Reaktif ekleme hızı yavaşlatıldı → anlık konsantrasyonlar kontrol altına alındı

Sistem, hedeflenen sübstitüsyon ürününe kanalize edildi.

"MOLEKÜLER KARAR" YANILGISI: İRADE YOK, İTAAT VAR

Bilimsel anlatımda sıkça kullanılan "nükleofil saldırdı", "baz tercih etti", "molekül seçti" ifadeleri bir yanılgıya kapı aralayabilir.

KLORÜR İYONU

Bir klorür iyonunun karbona bağlanma "arzusu" yoktur; elektrostatik kuvvet kanunları gereği negatif yük pozitif merkeze çekilir

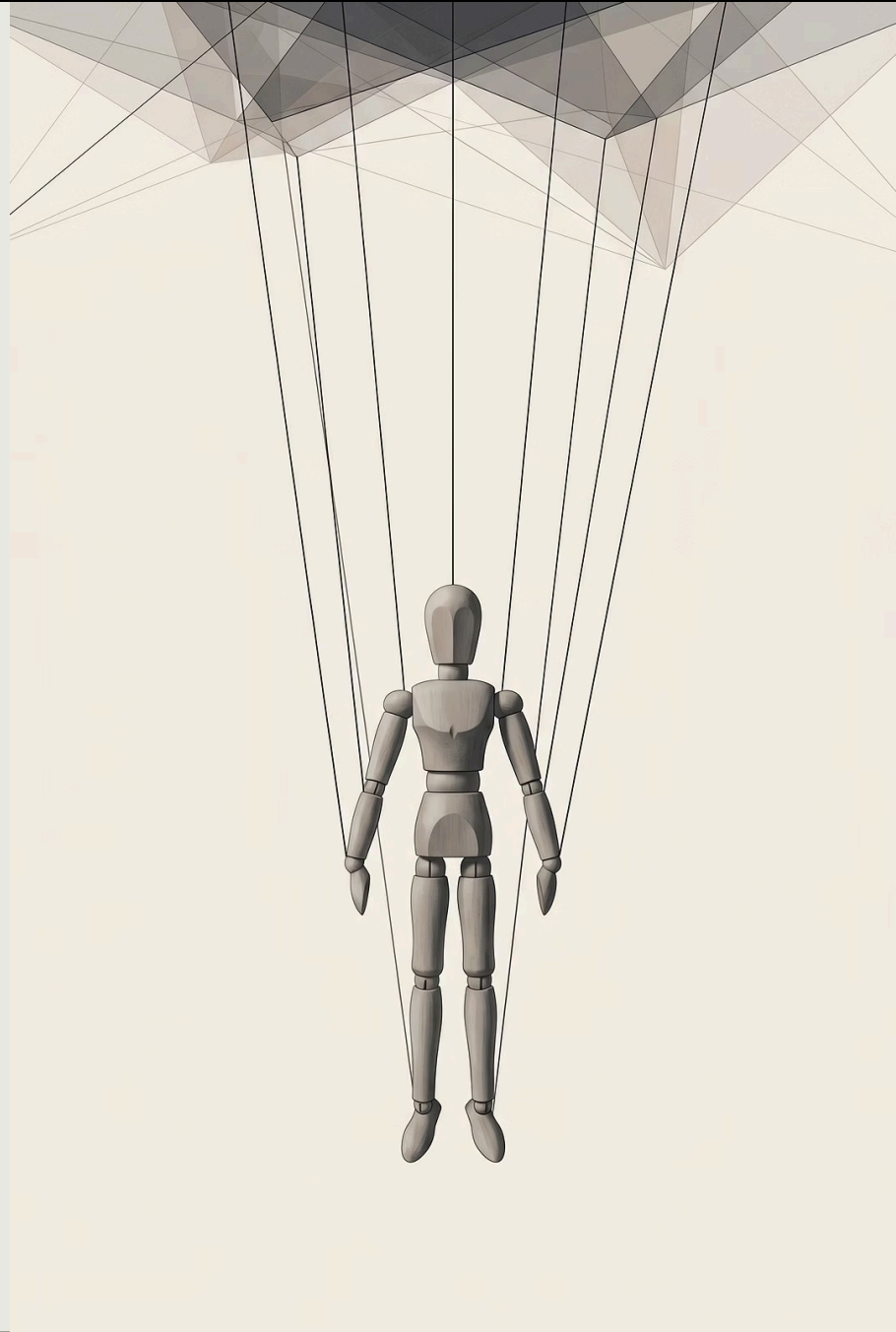
GAZ FAZINDAKİ F^-

E2 yolunu "seçmez"; fıtratına yerleştirilmiş yüksek proton ilgisi ve ortamın koşulları onu bu yola **sevk eder**

SUDAKİ F^-

SN2 yolunu "tercih etmez"; su moleküllerinin oluşturduğu enerji çukuru onu bu yola **mecbur bırakır**

> Madde, evrensel kanunlara kayıtsız şartsız boyun eğen bir "görevli"dir; kendi başına bir "fail" değil.



ENZİMLER: MİLYONLARCA KAT DAHA HASSAS SEÇİCİLİK

CANLI HÜCRESİNDEKİ ENZİMLER, LABORATUVAR DÜZENEKLERİNDEN ÇOK DAHA HASSAS BİR SEÇİCİLİKLE ÇALIŞACAK BİÇİMDE TASARLANMIŞTIR.

- DNA metiltransferaz enzimleri, milyarlarca atom arasından yalnızca belirli bir karbon atomunu hedefler
- Eliminasyon hatası yapmadan, mükemmel bir SN2 benzeri reaksiyon gerçekleştirir
- Bu enzimler, Sotorasib sentezi için kurulan devasa laboratuvar düzeneklerinden çok daha karmaşık bir mekanizmayı işletir

> Şuursuz protein moleküllerinin bu mekanizmaları tesadüfen ortaya koyduğu ve her defasında hatasız uyguladığı iddiası, akıl ve mantık sınırlarını zorlayan bir iddiadır.

DERSİN SENTEZİ: HASSAS DENGE VE İNCE AYAR

SN ve E rekabeti; kaosun değil, her ihtimali kuşatan bir düzenin ürünüdür.

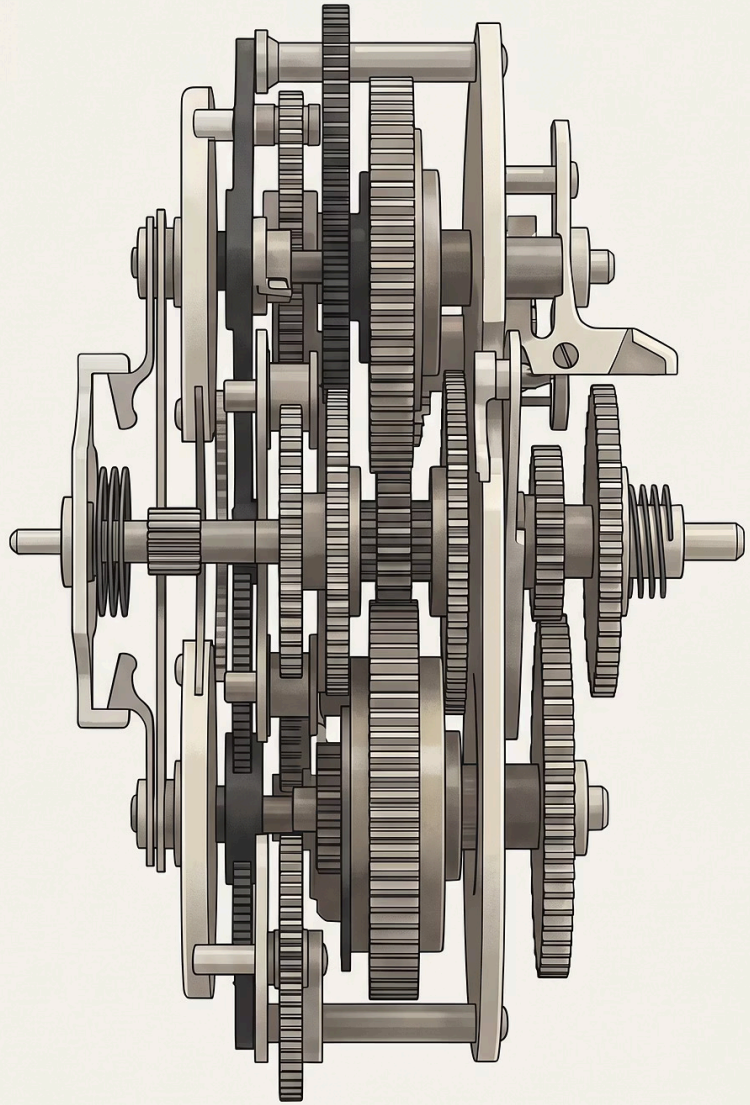
MEKANİZMA DÜZEYİ

SN2'nin arka yüz geometrisi, E2'nin anti-periplanar zorunluluğu — her kural, karmaşık yapıların var olabilmesi için zorunlu bir koşuldur

PARAMETRE DÜZEYİ

Baz gücü, çözücü, sıcaklık — her biri sistemi belirli bir enerji vadisine yönlendirir; bu yönlenme rastgele değil, yasalara tam bir itaatla gerçekleşir

FARMASÖTİK DÜZEY

Ligand tasarımı ve kinetik kontrol, maddenin doğal yıkım eğilimini bir şifa amacına kanalize eder

> Atomlar, kendiliğinden parçalanmaya meyillidir; karmaşık ve işlevli yapıların inşası ise bilgi, düzen ve kasıt gerektirir.